

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19) Patent Office of Japan (JP)

(12) Publication of Patent Public Disclosure (A)

(11) Japanese Patent Application Public Disclosure No. Toku Kai Hei 11-76249

(43) Public Disclosure Date: March 23, 1999

(51) Int. Cl. ⁶	ID Symbols	FI	
A61B 17/12		A61B 17/12	
A61L 31/00		A61L 31/00	B

Request for examination: Not filed
No. of claims: 6 OL
(Pages: 6 total)

(21) Application no.: Toku Gan Hei 9-235733

(22) Application date: September 1, 1997

(71) Applicant: 394003265
Kaneka Medics Co., Ltd.
3-2-4, Nakanoshima, Kita-ku, Osaka City, Osaka Prefecture

(72) Inventor: Tomoaki TERADA
2-8-10, Nishinohama, Wakayama City, Wakayama Prefecture

(72) Inventor: Mitsuharu TSUURA
502 Asahi Plaza Nakanoshima, Nakanoshima, Wakayama City,
Wakayama Prefecture

(72) Inventor: Hiroyuki KAWASHIMA
3-10-1, Teraokita, Ayase City, Kanagawa Prefecture

(72) Inventor: Atsushi OGAWA
1-103 Konoma, 330-1, Nakasone, Odawara City, Kanagawa Prefecture

(74) Agent: Patent Attorney Masahiko OOI

(54) [Title of the Invention] Vascular Embolus Instrument

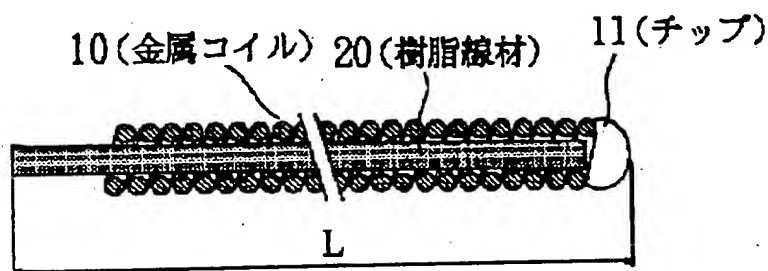
(57) Abstract

[Problem to Be Solved]

Provide a vascular embolus instrument with such functionality that it administers a bioactive substance, a medicine, etc.

[Solution]

The [instrument] characterized in that a resin wire containing a bioactive substance and/or a medicine is inserted into a metal coil.



Key to Figure

- 10 Metal coil
- 11 Tip
- 20 Resin wire

[Claims]

[Claim 1]

A vascular embolus instrument characterized in that a resin wire containing a bioactive substance is inserted into a metal coil.

[Claim 2]

A vascular embolus instrument characterized in that a resin wire containing a medicine is inserted into a metal coil.

[Claim 3]

The vascular embolus instrument described in Claim 1 or Claim 2, characterized in that the resin wire is composed of a hydrophilic resin.

[Claim 4]

The vascular embolus instrument described in Claim 3, characterized in that the hydrophilic resin is a polyvinyl alcohol polymer.

[Claim 5]

The vascular embolus instrument described in Claim 1 or Claim 2, characterized in that the resin wire is composed of a silicone resin.

[Claim 6]

The vascular embolus instrument described in any of Claims 1 through 5, characterized in that a secondary coil is formed by further winding the metal coil.

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

The present invention relates to a vascular embolus instrument that is held in a given region within a blood vessel, where it is used to embolize the said blood vessel.

[0002]

[Prior Art]

Recently, vascular embolus techniques that hold an embolus instrument within a protuberance have attracted attention as mildly invasive therapies for aneurysms, etc. (e.g., U.S. Patents No. 4,884,579 and No. 4,739,768). In this vascular embolus technique, the embolus instrument held within an aneurysm physically obstructs the flow of blood and thrombi form around the said embolus instrument, thereby reducing the danger of aneurysm rupture. It is known that an embolus instrument consisting of a metal coil (hereinafter, embolus coil) is used here as the embolus instrument held in a given region within a blood vessel (e.g., within an aneurysm). Such an embolus coil is introduced into an aneurysm via the appropriate catheter, by means of an extrusion means (i.e., inducer¹) connected detachably at its tip. (For example, see Patent Gazette No. H5-500322, Patent Gazette No. H8-501015, and Patent Gazette No. H7-502674.)

[0003]

[Problems that the Invention Is to Solve]

However, it sometimes is necessary to administer a bioactive substance, a medicine, etc., to the said application region, depending on the application region in which the embolus coil is held (i.e., the protuberance case). For example, in order to promote the formation of thrombi around the embolus coil held within an aneurysm, it is preferable to administer a blood clotting accelerant within the said aneurysm. Consequently, it is difficult to administer a bioactive

¹ Translator's note: Here and below, "yudoshi" is translated "inducer," in the sense of "motive force." The literal translation is the electrical term "inductor," but that seems inappropriate here.

substance or a medicine to the tube² wall, etc., of the aneurysm in which the embolus coil is already held. The [inventors] took this into consideration when developing the present invention. The purpose of the present invention is to provide a vascular embolus instrument with functionality that allows it to administer a bioactive substance, a medicine, etc.

[0004]

[Means of Solving the Problems]

The vascular embolus instrument of the present invention is characterized in that a resin wire containing a bioactive substance is inserted into a metal coil. The vascular embolus instrument of the present invention also is characterized in that a resin wire containing a medicine is inserted into a metal coil.

[0005]

In the vascular embolus instrument of the present invention, the following conditions are preferable:

- (1) The bioactive substance contained in the said resin wire should be either a vascular endothelial growth factor or a fibroblast growth factor.
- (2) The medicine contained in the said resin wire should be a blood coagulation accelerant.
- (3) The said resin wire should be composed of a hydrophilic resin.
- (4) The said resin wire should be composed of polyvinyl alcohol polymer.
- (5) The said resin wire should be composed of a silicone resin.
- (6) The metal coil should be wound further to form a secondary coil.

[0006]

[Function of the Invention]

- (1) The vascular embolus instrument held in the application region physically obstructs the blood flow, so a satisfactory embolus effect is exhibited. Then the biochemical substance (i.e., bioactive substance or medicine) contained in the resin wire passes through the metal coil to the exterior of the vascular embolus instrument, thereby administering it to the said application region.
- (2) Next, by administering a blood coagulation accelerant by means of the vascular embolus instrument held within the aneurysm, it is possible to promote the formation of thrombi around the said vascular embolus instrument.

² Translator's note: "kan" literally translates as "tube," but "vessel" may be implied.

[0007]

[Implementation of the Invention]

The vascular embolus instrument of the present invention will now be explained in detail. Figure 1 is a cross section showing one example of the concrete structure of the vascular embolus instrument of the present invention. This vascular embolus instrument is equipped with a metal coil 10, a resin wire 20 inserted into the metal coil 10, and a tip 11 connected and fixed at the tip of the metal coil 10. Here, the tip 11 is formed into a smooth sphere in order to prevent damage to the application region.

[0008]

The metal coil 10 that forms the vascular embolus instrument is preferably made of a metal wire that is impervious to x-rays (e.g., platinum, gold, tungsten, stainless steel or an alloy of these). Here, the diameter (i.e., the approximate wire diameter) of the metal wire that forms the metal coil 10 is approximately 0.02 - 0.12 mm. Also, the coil diameter of the metal coil 10 normally is 0.1 - 1.0 mm, preferably 0.2 - 0.5 mm.

[0009]

The resin wire 20 that forms the vascular embolus instrument is configured so as to contain within the resin at least one biochemical substance (i.e., either a bioactive substance or a medicine). Here, the resin that forms the resin wire 20 can be selected from among those that do not adversely affect the living body and that are flexible (i.e., ones that are flexible enough to deform readily as the result of the shape retention force of the metal coil 10).

[0010]

Concrete examples of the resin that forms the resin wire 20 include hydrophilic resins such as synthetic polymer materials (e.g., polyvinyl alcohol polymers (polyvinyl alcohol (PVA), PVA cross-linked polymers, PVA water-absorptive gel frozen and thawed elastomers, ethylene vinyl alcohol copolymers, etc.), polylactic acid, polyhydroxyethyl methacrylate, polyacrylate, polysodium acrylate, polyacrylamide, poly-N-vinylpyrrolidone, polyvinylmethylether, polyethylene oxide, polyethylene glycol, polyglycolic acid, methylvinylether anhydrous maleic acid copolymer, polyhydroxyethyl phthalic acid ester, polydimethylol propionic acid ester, methyl isopropyl ketone formaldehyde, polyethylene imine, polystyrene sulfonate, water-soluble nylon); hydrophilic resins (e.g., natural polymer materials such as carboxymethyl starch, dialdehyde starch, celluloses (CMC, MC, HEC, HPC), tannin, lignin, alginic acid, gum arabic, guar gum, traganth gum, gelatin, casein, glue, collagen); and silicone resins such as silicone and its derivatives.³ Of these, polyvinyl alcohol polymers are preferable because it is easily possible to release the said biochemical substance by securely holding the necessary and sufficient quantity of biochemical substance and contacting it with water.

³ Translator's note: The punctuation in the original Japanese sentence is ambiguous, so the organization of this sentence is somewhat unclear.

[0011]

The biochemical substance that is held in the said hydrophilic resin and forms the said resin wire 20 can be either a bioactive substance (e.g., vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor – basic (b-FGF), hepatocyte growth factor (HGF)) or a medicine (e.g., a blood coagulation accelerant, plasminogen (t-PA), a hemolytic material (urokinase, etc.), an anticancer agent, a hormonal antihypertensive⁴ drug). Here, by forming the resin wire 20 with a blood coagulation accelerant included in the hydrophilic resin, it is possible to promote the formation of thrombi in the aneurysm embolized by the obtained vascular embolus instrument. Examples of such a blood coagulation accelerant include thrombin, fibrinogen, fibronectin, protease, etc.

[0012]

The content of biochemical substance (i.e., bioactive substance or medicine) in the resin wire 20 is 10^{-5} – 10 parts by weight per 100 parts by weight of hydrophilic resin. In the present invention, examples of the resin wire containing a biochemical substance (i.e., a bioactive substance or medicine) include ① one in which the biochemical substance is uniformly dissolved and dispersed in the resin (i.e., hydrophilic resin and/or silicone resin), ② one in which the biochemical substance is unevenly distributed in the vicinity of the surface of a linear resin (e.g., one such that the biochemical substance is applied to the resin surface), and ③ one in which the biochemical substance is unevenly distributed in the center of a linear resin (e.g., one such that the biochemical substance (i.e., the interior) is covered by the resin layer (i.e., the exterior)). The outside diameter of the resin wire 20 is such that it can be inserted into the metal coil 10. Specifically, it is 0.05 – 0.4 mm.

[0013]

Furthermore, the resin wire that contains the biochemical substance need not occupy the entire interior of the metal coil. As shown in Figure 2(a), multiple resin wires 21 be inserted at intervals within the metal coil 10. Also, as shown in Figure 2(b), the tip 22A of the resin wire 22 may protrude from the tip 10A of the metal coil 10. Furthermore, as shown in Figure 2(c), tips 11 may be connected and fixed at both ends of the metal coil 10.

[0014]

The length (L) of the vascular embolus instrument normally is 1 – 1000 mm, preferably 1 – 500 mm, and more preferably 30 – 300 mm. Furthermore, in Figure 1, the vascular embolus instrument is shown in the linearly extended state. However, this is the state when it is moved within a catheter. As shown in Figure 3, when not restricted by the catheter wall, etc., it assumes the secondary coil shape, in which the metal coil 10 is wound further. Here, the diameter of the secondary coil is selected appropriately according to the inside diameter of the application region

⁴ Translator's note: In the Japanese patent, the initial kanji may be a typo. Here, therefore, "koatsuzai" may be "antihypertensive."

(e.g., an aneurysm). Normally it is 2 – 40 mm, preferably 2 – 20 mm. Also, the vascular embolus instrument in the application region is held with the metal coil 10 randomly coiled.

[0015]

Figure 4 shows the state in which the extrusion means, which is the inducer, is connected to the vascular embolus instrument of the present invention (i.e., the vascular embolus instrument with the structure shown in Figure 1). The extrusion means 30 shown in Figure 3 includes the wire part 31 in which the resin coating layer is formed on the outer circumferential surface of the core wire and the tip contrast part 32 that leads thereto. The said extrusion means 30 is connected to the vascular embolus instrument by connecting and fixing this tip contrast part 32 to the tail end 20B of the resin wire 20. Here, the means of fixing both the tip contrast part 32 of the extrusion means 30 and the tail end 20B of the resin wire 20 is not particularly limited. For example, it is possible to use such means as adhesion with an adhesive, welding, connection by means of physical force or another means. The outside diameter of the extrusion means 30 is 0.1 – 2.0 mm, for example. The length of the extrusion means 30 is 0.1 – 3.0 m, for example. The core wire that forms the extrusion means 30 can be made of a conductive material (e.g., stainless steel).

[0016]

The resin coating layer on the wire part 31 of the extrusion means 30 can be formed by applying a resin (e.g., fluororesin, hydrophilic resin) to the outer circumferential surface of the core wire. Because the surface's frictional coefficient is minimized, it is preferable that this resin coating layer be a fluororesin or a hydrophilic resin. The tip part 33, where the core wire is exposed, is formed at the outer tip of the wire part 31. Through this tip part 33, it is possible to supply power via the appropriate conductive members (e.g., electrical connector, plug, clip). For this tip part 33, a length of approximately 1 – 3 cm is sufficient.

[0017]

The tip contrast part 32 of the extrusion means 30 is configured by more tightly coiling the winding wire around the core wire. The winding wire that forms the tip contrast part 32 may consist of a metal (e.g., platinum, silver⁵, tungsten).

[0018]

The vascular embolus instrument of the present invention to which the extrusion means 30 is connected is guided to the application region within the living body, via the appropriate catheter. To be specific, it is inserted into the previously inserted catheter 42, via the at-hand operation part 43, with the vascular embolus instrument as the head, so that the tip opening is positioned at the application region P of the living body 41, as shown in Figure 5. In this manner, the vascular embolus instrument moves within the catheter 42 in the linearly extended state, while being pushed out by the extrusion means. It then is extruded from the tip opening of the catheter 42,

⁵ Translator's note: Note that "gold" not "silver" was mentioned earlier in the patent.

within the application region P. Then, when the connection member reaches the tip opening of the catheter 42, the ground electrode 44 is attached to a suitable skin surface of the living body 41, after which the high-frequency power supply 45 is connected to the terminal part of the extrusion means. For example, a monopolar high-frequency current is supplied to the extrusion means.

[0019]

As a result, the tail end 20B of the resin wire 20, which is the connection between the vascular embolus instrument and the extrusion means 30, is heated by the high-frequency current, fuses, and is severed. This separates the vascular embolus instrument and the extrusion means 30, thereby holding the vascular embolus instrument. Thus by selecting, as the resin that forms the resin wire 20 inserted into the metal coil 10, one with a melting point below⁶ 100 °C, it is possible to quickly heat and cut the tail end 20B of the said resin wire, by supplying a high-frequency current. To be specific, when the hydrophilic resin that forms the resin wire 20 consists of a polyvinyl alcohol polymer, it is possible to fuse and cut the tail end 20B of the resin wire 20 by supplying an extremely short (i.e., < 3 sec.) burst of high-frequency current. Consequently, it is possible to significantly reduce the burden on both the surgeon and the person undergoing the operation, which markedly reduces the likelihood of complications in the patient during the hold operation.

[0020]

Furthermore, the method utilized to hold the vascular embolus instrument of the present invention in a given region of a blood vessel is not limited to the aforementioned method whereby an extrusion means is used to insert the instrument, after which the extrusion means is separated from the said vascular embolus instrument that reached to application region. For example, it also is possible to insert a vascular embolus instrument with the structure shown in Figure 2(c) into a catheter that was inserted so as to position the tip opening at a given region, and then move the said vascular embolus instrument by means of a guide wire in order to extrude it from the catheter's tip opening to a given region. The excellent embolus function and the drug delivery function allow the vascular embolus instrument with the aforementioned structure to exhibit a superior therapeutic effect.

[0021]

[Embodiments]

The embodiments of the present invention will be explained next. However, the present invention is not limited thereto.

⁶ Translator's note: Range boundaries are ambiguous in Japanese, in that it often is unclear whether they are inclusive or exclusive. Here, "at or below" also could be used.

<Embodiment 1>

(1) Manufacture of resin wire made of hydrophilic resin

An aqueous solution of PVA containing basic fibroblast growth factor (b-FGF) was prepared by adding 25 µg of b-FGF to 2 g of an aqueous solution (30 wt%) of polyvinyl alcohol (degree of polymerization: 1500 – 2000). This aqueous solution was sealed in a tube with an inside diameter of 0.5 mm, after which 9 cycles of freezing ($-5^{\circ}\text{C} \times 180 \text{ min.}$) and thawing ($7^{\circ}\text{C} \times 420 \text{ min.}$) were repeated in order to obtain a gelatinous linear material. This was subjected to extension treatment in order to obtain a resin wire with a diameter of 0.2 mm and a length of approximately 1000 mm.

[0022]

(2) Manufacture of vascular embolus instrument

The resin wire obtained in the said step (1) was inserted into the metal coil (coil diameter: 0.36 mm) formed into a helical shape by using a metal wire with an approximate wire diameter of 0.07 mm. At an end of the said metal coil, the outer surface of the resin wire and the inner surface of the metal coil were adhered with an adhesive, in order to manufacture the vascular embolus instrument with the structure shown in Figure 1.

[0023]

(3) Connection of extrusion means

At the tip of a stainless-steel guide wire with a length of 1.8 m (length of tip contrast part: 30 mm) and an outside diameter of 0.35 mm, the tail end of the vascular embolus instrument (i.e., the tail end 20B of the resin wire 20) obtained in the said step (2) was adhered by means of an adhesive, in order to manufacture an embolus wire with the structure shown in Figure 4.

[0024]

(4) Application of vascular embolus instrument (embolus wire device)

The embolus wire device manufactured as aforementioned was inserted, with the vascular embolus instrument as the head, into a microcatheter previously inserted so as to position its tip opening in a cerebral aneurysm (an almost spherical aneurysm with an inside diameter of 20 mm) in a human body. After the entire length of the vascular embolus instrument (i.e., the tail end 20B of the resin wire 20) was extruded from the microcatheter, the ground electrode was attached to the skin surface of the human body. Then a high-frequency power supply was connected to the terminal part of the extrusion means. After a high-frequency current (frequency: 300 kHz; power: 5 – 6 W) was supplied to the extrusion means, the connection member melted instantaneously, and the extrusion means withdrew from the vascular embolus instrument, thereby completing the introduction of the vascular embolus instrument of the present invention.

[0025]

<Embodiment 2>

An aqueous solution of PVA containing vascular endothelial growth factor (VEGF)⁷ was prepared by adding 5 µg of VEGF to 2 g of an aqueous solution (30 wt%) of polyvinyl alcohol (degree of polymerization: 1500 – 2000). This aqueous solution was sealed in a tube with an inside diameter of 0.5 mm, after which 9 cycles of freezing ($-5^{\circ}\text{C} \times 180 \text{ min.}$) and thawing ($7^{\circ}\text{C} \times 420 \text{ min.}$) were repeated in order to obtain a gelatinous linear material. This was subjected to extension treatment in order to obtain a resin wire with a diameter of 0.2 mm and a length of approximately 1000 mm. The resin wire obtained in this manner was used to manufacture the vascular embolus instrument of the present invention, as in step 2 of Embodiment 1.

[0026]

<Comparative Example 1>

An aqueous solution (30 wt%) of polyvinyl alcohol (degree of polymerization: 1500 – 2000) was sealed in a tube with an inside diameter of 0.5 mm, after which 9 cycles of freezing ($-5^{\circ}\text{C} \times 180 \text{ min.}$) and thawing ($7^{\circ}\text{C} \times 420 \text{ min.}$) were repeated in order to obtain a gelatinous linear material. This was subjected to extension treatment in order to obtain a resin wire with a diameter of 0.2 mm and a length of approximately 1000 mm. The resin wire obtained in this manner was used to manufacture a vascular embolus instrument for comparison, as in step 2 of Embodiment 1.

[0027]

<Test Example>

Test pieces (with a resin wire inserted into the metal coil) were manufactured by cutting to 10-mm lengths the vascular embolus instruments obtained in Embodiment 2 and Comparative Example 1. Each of these test pieces was contacted with the endothelial cells of a human aorta, and these were cultivated. In the case of the test pieces of Embodiment 2, 4 days after the start of cultivation, part of the surface of the metal coil was covered with aortic endothelial cells, and 7 days after the start of cultivation, the entire surface of the metal coil was covered with aortic endothelial cells. By contrast, in the case of the test pieces of Comparative Example 1, 5 days after the start of cultivation, part of the surface of the metal coil was covered with aortic endothelial cells, and 12 – 14 days elapsed before the entire surface of the metal coil was covered with aortic endothelial cells.

[0028]

[Effects of the Invention]

The present invention exhibits a superior embolus effect and provides a vascular embolus instrument with functionality that administers a biochemical substance (i.e., bioactive substance or medicine).

⁷ Translator's note: The original Japanese reads "b-FGF," but "VEGF" seems implied here.

[Brief Explanation of the Drawings]

Figure 1 is a cross section showing one example of the concrete structure of the vascular embolus instrument of the present invention.

Figure 2 is another example of the concrete structure of the vascular embolus instrument of the present invention.

Figure 3 is an illustration showing one state of the vascular embolus instrument of the present invention.

Figure 4 is an illustration showing the state in which the extrusion means is connected to the vascular embolus instrument of the present invention.

Figure 5 is an illustration showing the usage of the vascular embolus instrument of the present invention.

[Explanation of the Symbols]

- 10 Metal coil
- 11 Tip
- 20 Resin wire
- 21 Resin wire
- 22 Resin wire
- 30 Extrusion means
- 31 Wire part
- 32 Tip contrast part
- 33 Terminal part
- 41 Living body
- 42 Catheter
- 43 At-hand operation part
- 44 Ground terminal
- 45 High-frequency power supply

Figure 1

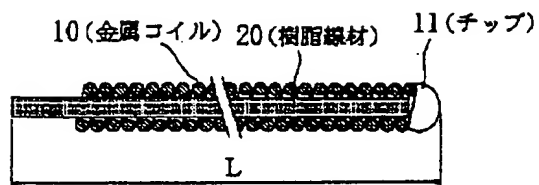


Figure 2

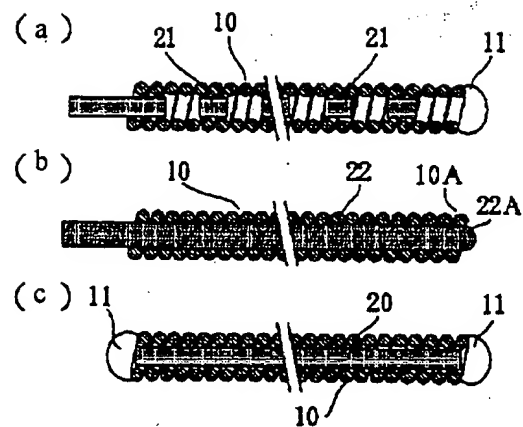


Figure 2

Key to Figure

- | | |
|----|-----|
| i | (a) |
| ro | (b) |
| ha | (c) |

Figure 3

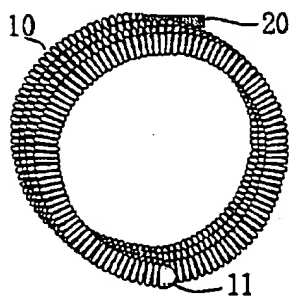


Figure 4

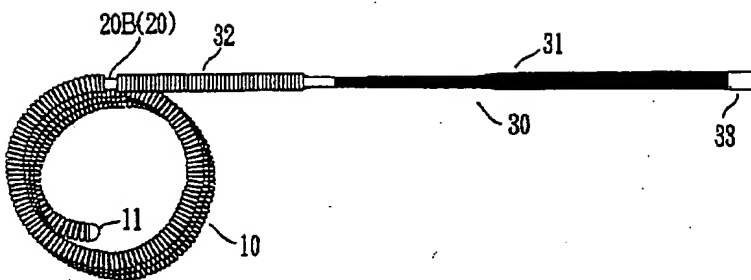
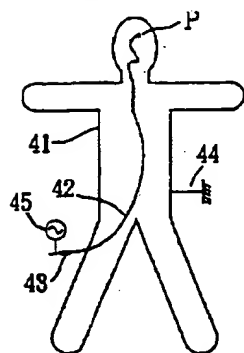


Figure 5



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-76249

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月23日

(51) Int.Cl.⁵

識別記号

F I

A 6 1 B 17/12

A 6 1 B 17/12

A 6 1 L 31/00

A 6 1 L 31/00

B

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号

特願平9-235733

(22) 出願日

平成9年(1997) 9月1日

(71) 出願人 394003265

株式会社カネカメディックス

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

(72) 発明者 寺田 友昭

和歌山県和歌山市西浜2-8-10

(72) 発明者 津浦 光晴

和歌山県和歌山市中之島289-1朝日プラ
ザ中之島502号

(72) 発明者 川島 裕幸

神奈川県綾瀬市寺尾北3-10-1

(72) 発明者 小川 篤志

神奈川県小田原市中曽根330-1小野間 I
-103

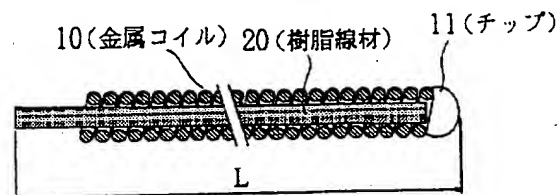
(74) 代理人 弁理士 大井 正彦

(54) 【発明の名称】 血管塞栓用具

(57) 【要約】

【課題】 生化学的活性物質や薬剤などを投与する機能を有する血管塞栓用具を提供することにある。

【解決手段】 生化学的活性物質および／または薬剤を含有する樹脂線材が金属コイルの内部に挿入されてなることを特徴とする。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 生化学的活性物質を含有する樹脂線材が金属コイルの内部に挿入されてなることを特徴とする血管塞栓用具。

【請求項2】 薬剤を含有する樹脂線材が金属コイルの内部に挿入されてなることを特徴とする血管塞栓用具。

【請求項3】 樹脂線材が親水性樹脂から構成されていることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の血管塞栓用具。

【請求項4】 親水性樹脂がポリビニルアルコール系の重合体であることを特徴とする請求項3に記載の血管塞栓用具。

【請求項5】 樹脂線材がシリコン系樹脂から構成されていることを特徴とする請求項1または請求項2に記載の血管塞栓用具。

【請求項6】 金属コイルが更に巻回されて2次コイルが形成されてなることを特徴とする請求項1乃至請求項5の何れかに記載の血管塞栓用具。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、血管内の所定部位に留置されて当該血管を塞栓する血管塞栓用具に関する。

【0002】

【従来の技術】 最近において、動脈瘤などに対する侵襲性の少ない治療法として、塞栓用具を瘤内に留置する血管塞栓術が注目されている（例えば米国特許第4,884,579号、同4,739,768号参照）。この血管塞栓術において、動脈瘤内に留置された塞栓用具は、血液流に対する物理的な障害となるとともに、当該塞栓用具のまわりに血栓が形成されることによって、動脈瘤破裂の危険性を減少させることができる。ここで、動脈瘤などの血管中の所定部位に留置される塞栓用具として、金属コイルからなる塞栓用具（以下、「塞栓コイル」という。）が知られている。かかる塞栓コイルは、その端部に離脱可能に接続されている押出手段（誘導子）により、適宜のカテーテルを介して動脈瘤内に導入される（例えば特表平5-500322号公報、特表平8-501015号公報、特表平7-502674号公報参照）。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 しかし、塞栓コイルが留置される適用部位（症例）によっては、当該適用部位に対して生化学的活性物質や薬剤などを投与することが必要となる場合があり、例えば、動脈瘤内に留置された塞栓コイルのまわりの血栓の形成を促進するために、当該動脈瘤内に血液凝固促進物質を投与することが望ましい。しかしながら、塞栓コイルが既に留置されている動脈瘤の管壁などに対して、生化学的活性物質や薬剤を投与することは困難である。本発明は以上のような事情

に基いてなされたものであって、本発明の目的は、生化学的活性物質や薬剤などを投与する機能を有する血管塞栓用具を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明の血管塞栓用具は、生化学的活性物質を含有する樹脂線材が金属コイルの内部に挿入されてなることを特徴とする。また、本発明の血管塞栓用具は、薬剤を含有する樹脂線材が金属コイルの内部に挿入されてなることを特徴とする。

【0005】 本発明の血管塞栓用具においては、下記の態様が好ましい。

(1) 前記樹脂線材中に含有される生化学的活性物質が内皮細胞増殖因子または線維芽細胞増殖因子であること。

(2) 前記樹脂線材中に含有される薬剤が血液凝固促進物質であること。

(3) 前記樹脂線材が親水性樹脂から構成されていること。

(4) 前記樹脂線材がポリビニルアルコール系の重合体から構成されていること。

(5) 前記樹脂線材がシリコン系樹脂から構成されていること。

(6) 金属コイルが更に巻回されて2次コイルが形成されていること。

【0006】

【作用】

(1) 適用部位に留置された血管塞栓用具が血流に対する物理的な障害となって良好な塞栓効果が発揮されるとともに、樹脂線材に含有されている生化学的物質（生化学的活性物質・薬剤）が金属コイルを通過して血管塞栓用具の外部に移行することにより前記適用部位に投与される。

(2) そして、例えば、動脈瘤内に留置された血管塞栓用具によって血液凝固促進物質を投与することにより、当該血管塞栓用具のまわりにおける血栓の形成を促進させることができる。

【0007】

【発明の実施の形態】 以下、本発明の血管塞栓用具について詳細に説明する。図1は、本発明の血管塞栓用具の具体的構成の一例を示す断面図である。この血管塞栓用具は、金属コイル10と、金属コイル10の内部に挿入された樹脂線材20と、金属コイル10の先端に接続固定されたチップ11とを備えてなる。ここに、チップ11は、適用部位の損傷を防止する観点から滑らかな球状に形成されている。

【0008】 血管塞栓用具を構成する金属コイル10は、プラチナ、金、タングステン、ステンレスおよびこれらの合金など、X線を透過させない金属線材から形成されることが好ましい。ここに、金属コイル10を形成する金属線材の直径（素線径）は0.02～0.12mm

m程度とされる。また、金属コイル10のコイル径としては、通常0.1~1.0mm、好ましくは0.2~0.5mmとされる。

【0009】血管塞栓用具を構成する樹脂線材20は、生化学的活性物質および薬剤から選ばれる少なくとも1種の生化学的物質が樹脂中に含有されて構成されている。ここに、樹脂線材20を構成する樹脂としては、良好な柔軟性（金属コイル10が有する形状保持力によって容易に変形する程度の柔軟性）を有し、生体に悪影響を与えないものの中から選択することができる。

【0010】樹脂線材20を構成する樹脂の具体例としては、ポリビニルアルコール（PVA）、PVA架橋重合体、PVA吸水ゲル凍結解凍エラストマー、エチレンビニルアルコール共重合体などのポリビニルアルコール系の重合体、ポリ乳酸、ポリメタクリル酸ヒドロキシエチル、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリルアミド、ポリ-N-ビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコール、ポリグリコール酸、メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体、ポリヒドロキシエチルフタル酸エステル、ポリジメチロールプロピオン酸エステル、メチルイソプロピルケトンホルムアルデヒド、ポリエチレンイミン、ポリスチレンスルホネート、水溶性ナイロンなどの合成高分子物質；カルボキシメチルデンプン、ジアルデヒドデンプン、セルロース類（CMC、MC、HEC、HPC）、タンニン、リグニン、アルギン酸、アラビアガム、グアーガム、トラガントガム、ゼラチン、カゼイン、にかわ、コラーゲン等の天然高分子物質などの親水性樹脂；ケイ素樹脂およびその誘導体などのシリコン系樹脂を例示することができる。これらのうち、必要十分な量の生化学的物質を確実に保持し、水と接触させることによって当該生化学的物質を容易に放出することができる観点から、ポリビニルアルコール系の重合体が好ましい。

【0011】上記の親水性樹脂に保持されて樹脂線材20を構成する生化学的物質としては、内皮細胞増殖因子〔Vascular Endothelial Growth Factor（VEGF）〕、線維芽細胞増殖因子〔Fibroblast Growth Factor-Basic（b-FGF）〕、ヘパサイト増殖因子（HGF）などの生化学的活性物質；血液凝固促進物質、プラスミノゲン（t-PA）、ウロキナーゼ等の血液溶解物質、抗ガン剤、ホルモン抗圧剤などの薬剤を挙げることができる。ここに、血液凝固促進物質を親水性樹脂に含有させて樹脂線材20を構成することにより、得られる血管塞栓用具によって塞栓される動脈瘤内において血栓の形成を促進させることができる。かかる血液凝固促進物質としては、トロンビン、フィブリノゲン、フィブロンectin、プロテアーゼなどを例示することができる。

【0012】樹脂線材20における生化学的物質（生化学的活性物質・薬剤）の含有量としては、親水性樹脂100重量部あたり 10^{-5} ~10重量部とされる。ここに、本発明において、「生化学的物質（生化学的活性物質・薬剤）」を含有する樹脂線材1には、①樹脂（親水性樹脂およびまたはシリコン系樹脂）中に生化学的物質が均一に溶解・分散されるもの、②線状の樹脂の表面近傍に生化学的物質が偏在するもの（例えば、樹脂の表面に生化学的物質が塗布されるもの）、③線状の樹脂の中心部に生化学的物質が偏在するもの（例えば、生化学的物質（内部）が樹脂被膜（外部）によって包含されるもの）などが包含されるものとする。樹脂線材20の外径としては、金属コイル10の内部に挿入できる大きさであり、具体的には0.05~0.4mmとされる。

【0013】なお、生化学的物質を含有する樹脂線材は、金属コイルの内部の全域に挿入されていなくてもよく、図2（イ）に示すように、複数の樹脂線材21が断続的に金属コイル10の内部に挿入されていてもよい。また、図2（ロ）に示すように、樹脂線材22の先端22Aが、金属コイル10の先端10Aから突出していてもよい。さらに、図2（ハ）に示すように、金属コイル10の両端にチップ11が接続固定されていてもよい。

【0014】血管塞栓用具の長さ（L）は、通常1~1000mmとされ、好ましくは1~500mm、更に好ましくは30~300mmとされる。なお、図1には、直線状に伸びた形態の血管塞栓用具が示されているが、この形態は、例えばカテーテル内を移動しているときの形態であり、カテーテルの管壁などによって拘束されていないときには、図3に示すように、金属コイル10が更に巻回された2次コイル状を呈している。ここに、2次コイル径としては、適用部位（例えば動脈瘤）の内径に応じて適宜選択されるが、通常2~40mm、好ましくは2~20mmとされる。そして、適用部位における血管塞栓用具は、金属コイル10がランダムに絡まった状態で留置される。

【0015】図4は、本発明の血管塞栓用具（図1に示したような構成の血管塞栓用具）に誘導子である押出手段が接続されている状態を示している。図4に示す押出手段30は、コアワイヤーの外周面上に樹脂被覆層が形成されたワイヤー部分31と、これに続く先端造影部分32とを有してなり、この先端造影部分32が、樹脂線材20の後端部20Bに接続固定されることにより、当該押出手段30が血管塞栓用具に接続される。ここで、押出手段30の先端造影部分32と、樹脂線材20の後端部20Bとの固定手段は特に限定されるものではなく、例えば接着剤による固着、溶接、物理的力による連結、その他の手段を利用することができる。押出手段30の外径は、例えば0.1~2.0mmとされ、押出手

段30の長さは、例えば0.1～2.0mとされる。押出手段30を構成するコアワイヤーとしては、ステンレス鋼などの導電性材料よりなるものを用いることができる。

【0016】押出手段30のワイヤー部分31における樹脂被覆層は、例えばフッ素樹脂、親水性樹脂などをコアワイヤーの外周面上にコートすることにより形成することができる。この樹脂被覆層がフッ素樹脂または親水性樹脂よりなる場合には、表面の摩擦係数を小さくすることができる点で好ましい。ワイヤー部分31の外端部には、コアワイヤーが露出された端子部分33が形成されており、この端子部分33を介して、電気コネクタ、プラグ、クリップなどの適宜の導電部材を介して電力を供給することができる。この端子部分33の長さは1～3cm程度であれば十分である。

【0017】押出手段30の先端造影部分32は、コアワイヤーの外周面上に、更に巻回ワイヤーをコイル状に密に巻回した構成とされている。先端造影部分32を構成する巻回ワイヤーとしては、プラチナ、銀、タングステンなどの金属よりなる線材を用いることができる。

【0018】押出手段30が接続された本発明の血管塞栓用具は、適宜のカテーテルを介して生体内の適用部位に導入される。具体的には、図5に示すように、生体41の適用部位Pに先端開口が位置するように先行して挿入されたカテーテル42内に、血管塞栓用具を先頭として、手元操作部43から挿入される。これにより、血管塞栓用具は、押出手段に押圧されながら直線状に伸びた状態でカテーテル42内を移動し、カテーテル42の先端開口から適用部位P内に押し出される。そして、カテーテル42の先端開口に接続部材が到達した時点で、生体41の適宜の皮膚面にアース電極44を装着した上、押出手段の端子部分に高周波電源装置45を接続し、例えばモノポーラ高周波電流を押出手段に供給する。

【0019】この結果、血管塞栓用具と押出手段30との接続部分である樹脂線材20の後端部20Bが、高周波電流によって発熱して溶融・切断されて、血管塞栓用具と押出手段30とが分離され、血管塞栓用具の留置が達成される。このように、金属コイル10の内部に挿入される樹脂線材20を構成する樹脂として、融点が100℃以下であるものを選定することにより、当該樹脂線材20の後端部20Bを、高周波電流の供給によって短時間の内に加熱して切断することが可能となる。具体的には、樹脂線材20を構成する親水性樹脂がポリビニルアルコール系の重合体よりなるものである場合には、3秒間以内という極めて短時間の高周波電流の供給により、樹脂線材20の後端部20Bを溶融切断させることができる。従って、術者のみでなく施術される生体に対する負担が非常に軽くなり、留置操作において生体に不測の事態が生ずる可能性を大幅に減少させることができる。

【0020】なお、本発明の血管塞栓用具を血管の所定部位に留置する方法としては、押出手段を用いて導入し、適用部位に到達した当該血管塞栓用具から押出手段を分離する上記のような方法に限定されるものではなく、例えば、所定部位に先端開口が位置するよう挿入されたカテーテル内に、図2(ハ)に示したような構成の血管塞栓用具を挿入し、当該血管塞栓用具を、ガイドワイヤーによって移動させ、カテーテルの先端開口から所定部位に押し出すことによっても留置させることができる。以上のような構成を有する血管塞栓用具は、良好な塞栓機能と、ドラッグデリバリー機能とにより、優れた治療効果を奏することができる。

【0021】

【実施例】以下、本発明の実施例について説明するが、本発明がこれらに限定されるものではない。

<実施例1>

(1) 親水性樹脂の樹脂線材の調製：ポリビニルアルコール（重合度1500～2000）の水溶液（30重量％）2gに、線維芽細胞増殖因子（b-FGF）25μgを添加して、b-FGFを含有するPVAの水溶液を調製し、この水溶液を、内径0.5mmのチューブ内に封入した後、凍結処理（-5℃×180分間）と解凍処理（7℃×420分間）を9サイクル繰り返すことにより、ゲル状の線状物質を得、これを延伸処理することにより、直径0.2mm、長さ約1000mmの樹脂線材を得た。

【0022】(2) 血管塞栓用具の製造：素線径0.07mmの金属線材よりヘリカル状に形成された金属コイル（コイル径：0.36mm）の内部に、上記(1)で得られた樹脂線材を挿入し、当該金属コイルの端部において、樹脂線材の外表面と金属コイルの内表面とを接着剤で固定することにより、図1で示したような構成の血管塞栓用具を製造した。

【0023】(3) 押出手段の接続：外径0.35mm、長さ1.8m（先端造影部分の長さ30mm）のステンレス製のガイドワイヤーの先端部に、上記(2)で得られた血管塞栓用具の後端部（樹脂線材20の後端部20B）を接着剤により接着することにより、図4に示したような構成の塞栓ワイヤー装置を製造した。

【0024】(4) 血管塞栓用具（塞栓ワイヤー装置）の適用：人体の脳動脈瘤（内径が約20mmのほぼ球形状）に先端開口が位置するように先行して挿入されたマイクロカテーテル内に、上記のようにして製造した塞栓ワイヤー装置を、血管塞栓用具を先頭として挿入した。血管塞栓用具の全長（樹脂線材20の後端部20B）がマイクロカテーテルから押し出された時点で、人体の皮膚面にアース電極を装着した上、押出手段の端子部分に高周波電源装置を接続し、周波数300kHz、電力5～6W程度の高周波電流を押出手段に供給したところ、接続部材は一瞬の内に溶断し、血管塞栓用具から押出手

段が離脱され、本発明の血管塞栓用具の導入を完了した。術後7日間経過後、血管塞栓用具が導入された脳動脈瘤内を観察したところ、当該脳動脈瘤内全域にわたって血栓が形成されていることが確認された。

【0025】＜実施例2＞ポリビニルアルコール（重合度1500～2000）の水溶液（30重量%）2gに、内皮細胞増殖因子（VEGF）5μgを添加して、b-FGFを含有するPVAの水溶液を調製し、この水溶液を、内径0.5mmのチューブ内に封入した後、凍結処理（-5℃×180分間）と解凍処理（7℃×420分間）を9サイクル繰り返すことにより、ゲル状の線状物質を得、これを延伸処理することにより、直径0.2mm、長さ約500mmの樹脂線材を得た。このようにして得られた樹脂線材を用い、実施例1（2）と同様にして本発明の血管塞栓用具を製造した。

【0026】＜比較例1＞ポリビニルアルコール（重合度1500～2000）の水溶液（30重量%）を、内径0.5mmのチューブ内に封入した後、凍結処理（-5℃×180分間）と解凍処理（7℃×420分間）を9サイクル繰り返すことにより、ゲル状の線状物質を得、これを延伸処理することにより、直径0.2mm、長さ約1000mmの樹脂線材を得た。このようにして得られた樹脂線材を用い、実施例1（2）と同様にして比較用の血管塞栓用具を製造した。

【0027】＜実験例＞実施例2および比較例1で得られた血管塞栓用具を10mmの長さで切断して試験片（金属コイルの内部に樹脂線材が挿入された試験片）を作製した。これらの試験片の各々をヒト大動脈内皮細胞と接触させて培養した。実施例2に係る試験片においては、培養を開始してから4日間経過後に、金属コイルの表面の一部が大動脈内皮細胞によって被覆され、培養を開始してから7日間経過後には、金属コイルの全表面が大動脈内皮細胞によって被覆された。これに対して、比較例1に係る試験片においては、培養を開始してから5日間経過後に、金属コイルの表面の一部が大動脈内皮細胞

によって被覆され、金属コイルの全表面が大動脈内皮細胞によって被覆されるまで12日～14日間を要した。

【0028】

【発明の効果】本発明によれば、良好な塞栓効果を発揮することができるとともに、生化学的物質（生化学的活性物質・薬剤）を投与する機能を有する血管塞栓用具を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の血管塞栓用具の具体的構成の一例を示す断面図である。

【図2】本発明の血管塞栓用具の具体的構成の他の例を示す断面図である。

【図3】本発明の血管塞栓用具の一形態を示す説明図である。

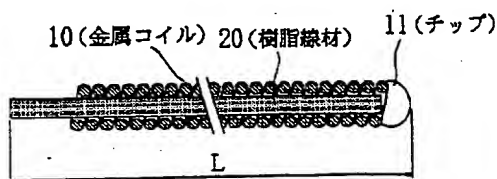
【図4】本発明の血管塞栓用具に押出手段が接続されている状態を示す説明図である。

【図5】本発明の血管塞栓用具の使用法を示す説明図である。

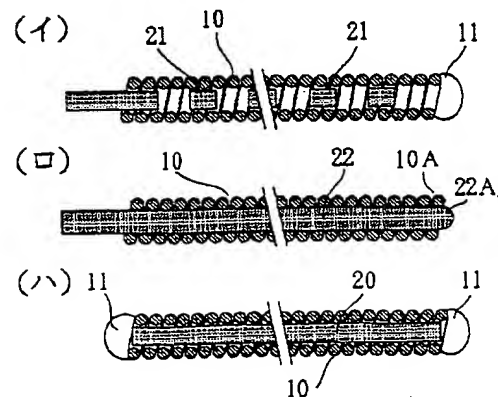
【符号の説明】

- 10 金属コイル
- 11 チップ
- 20 樹脂線材
- 21 樹脂線材
- 22 樹脂線材
- 30 押出手段
- 31 ワイヤ部分
- 32 先端造影部分
- 33 端子部分
- 41 生体
- 42 カテーテル
- 43 手元操作部
- 44 アース電極
- 45 高周波電源装置

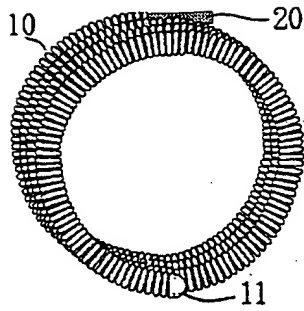
【図1】



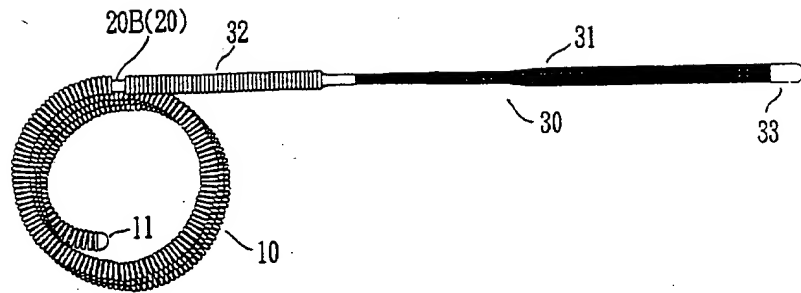
【図2】



【図3】



【図4】



【図5】

